



# WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD

## RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE

5 FEBRUARY 1999 • 74th YEAR

<http://www.who.int/wer>74<sup>e</sup> ANNÉE • 5 FÉVRIER 1999

### Rotavirus vaccines

#### WHO position paper

The World Health Organization (WHO), through its department of vaccines and other biologicals,<sup>1</sup> already offers information and recommendations on the vaccines represented in the Expanded Programme on Immunization (EPI). According to its global mandate, the department is now assuming an extended normative role in this field, and will issue a series of regularly updated position papers on other vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These position papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; limited vaccination for individual protection, as executed mostly in the private sector, may be a valuable supplement to the national programmes, but is not emphasized in this policy document. The position papers summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts inside and outside WHO, and are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, the position papers may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community and the scientific media.

### Summary and conclusions

Rotavirus is the most common cause of severe diarrhoeal disease in infants and young children all over the world, and an important public health problem, particularly in developing countries. The only control measure likely to have a significant impact on the incidence of severe disease is vaccination. Natural infection protects children against

<sup>1</sup> Formerly the global programme for vaccines and immunization (GPV).

### Vaccins antirotavirus

#### Note d'information de l'OMS

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) propose déjà, à travers son département des vaccins et autres produits biologiques,<sup>1</sup> des informations et des recommandations sur les vaccins utilisés dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV). Conformément à son mandat mondial, le département assume désormais un rôle normatif élargi dans ce domaine et publiera une série de notes d'information régulièrement actualisées sur d'autres vaccins et associations vaccinales contre les maladies qui ont un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes d'information porteront essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle; l'utilisation limitée de la vaccination aux fins de protection individuelle, telle qu'elle se pratique essentiellement dans le secteur privé, peut compléter utilement les programmes nationaux, mais n'est pas visée par ce type de document. Les notes d'information résument les informations générales essentielles sur les maladies et vaccins respectifs et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le cadre mondial. Ces notes ont été soumises à un certain nombre de spécialistes, à l'OMS et à l'extérieur, et sont destinées principalement aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs de programmes de vaccination. Mais les notes d'information peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, la communauté médicale et les médias scientifiques.

### Résumé et conclusions

Les rotavirus sont la cause la plus fréquente de maladies diarrhéiques graves chez le nourrisson et le jeune enfant et cela partout dans le monde, et constituent par là-même un problème de santé publique important, en particulier dans les pays en développement. La seule mesure de lutte susceptible d'avoir un impact significatif sur l'incidence des formes graves de rotavirose est la

<sup>1</sup> Ex-programme mondial des vaccins et vaccinations (GPV).

### CONTENTS

Rotavirus vaccines	
WHO position paper	33
Influenza	38
Ports designated in application of the International Health Regulations	39
Diseases subject to the Regulations	40

### SOMMAIRE

Vaccins antirotavirus	
Note d'information de l'OMS	33
Grippe	38
Ports notifiés en application du Règlement sanitaire international	39
Maladies soumises au Règlement	40

subsequent severe disease. Globally, 4 serotypes are responsible for the majority of rotaviral disease, but additional serotypes are prevalent in some countries. At least 7 vaccine candidates are under development, but currently only the tetravalent rhesus rotavirus vaccine (RRV-TV) is licensed in the United States. In developed countries and in Venezuela, this vaccine prevents severe rotaviral diarrhoea in children aged < 2 years. However, as rotavirus vaccine candidates appeared to be less effective in developing than in developed countries, additional studies of this vaccine are warranted, particularly in Africa and Asia, to ensure that the vaccine will work as expected in the global context.

Given the worldwide importance of rotavirus disease, and the proven efficacy of the RRV-TV vaccine, at least in industrialized countries, WHO encourages the use of a safe and effective rotavirus vaccine in industrialized countries as a valuable first step towards global control of this disease.

The incidence of severe and fatal rotavirus diarrhoea is particularly high in developing countries. While the vaccine worked well in Venezuela and may work well in other developing countries, it would be premature to include this vaccine in the national childhood immunization programmes in developing countries until studies in Africa and Asia are available to confirm its efficacy in a full range of settings.

## Background

### Public health impact

Rotavirus infection has a worldwide distribution, and is the most common cause of severe diarrhoea in young children. Almost all children are infected by the age of 3-5 years. More than 125 million cases of diarrhoea each year are attributed to rotavirus. It is estimated that rotavirus causes 25% of all deaths due to diarrhoeal disease, and 6% of all deaths in children aged < 5 years. The disease follows an incubation period of 1-2 days, and is characterized by acute onset of vomiting, fever and profuse watery diarrhoea. Although the infection is usually mild, severe disease may rapidly result in life-threatening dehydration if not appropriately treated. The greatest disease burden is in developing countries, where 20%-40% of annual hospitalizations for childhood diarrhoea, and about 600 000 deaths each year, are associated with this infection. In developing countries most cases of severe rotavirus disease occur in infants whereas in the industrialized world the majority of severe cases occur beyond the first year of life. In Australia, England and Wales, Japan and the United States, rotavirus infection is shown to be responsible for 34%-52% of hospitalizations for childhood gastroenteritis, but mortality from rotavirus diarrhoea is extremely rare in those countries.

In tropical developing countries, rotavirus disease occurs throughout the year. Several viral serotypes may operate simultaneously in the same geographical area, and infection with more than 1 strain in individual patients is common. In industrialized countries in temperate climates, rotavirus infections peak during the winter season and mixed infections are uncommon. Rotavirus is trans-

vaccination. L'infection naturelle protège l'enfant contre une forme ultérieure plus grave de la maladie. Au plan mondial, 4 sérotypes sont responsables de la majorité des rotaviroses, mais d'autres sérotypes sévissent dans certains pays. Au moins 7 vaccins expérimentaux sont en cours de mise au point mais actuellement, seul le vaccin antirotavirus tétravalent à rotavirus simien (RRV-TV) est autorisé sur le marché aux Etats-Unis d'Amérique. Dans les pays développés et au Venezuela, ce vaccin prévient les diarrhées graves à rotavirus chez les enfants âgés de < 2 ans. Toutefois, étant donné que les vaccins antirotavirus expérimentaux semblent être moins efficaces dans les pays en développement que dans les pays développés, des études supplémentaires s'imposent, en particulier en Afrique et en Asie, pour vérifier que le vaccin fonctionnera comme prévu dans le contexte mondial.

Compte tenu de l'importance mondiale des rotaviroses et de l'efficacité démontrée du vaccin RRV-TV, au moins dans les pays industrialisés, l'OMS encourage l'utilisation d'un vaccin antirotavirus sans danger et efficace dans les pays industrialisés comme un premier pas utile vers la maîtrise mondiale de cette maladie.

L'incidence des diarrhées graves et mortelles à rotavirus est particulièrement élevée dans les pays en développement. Si le vaccin a été efficace au Venezuela et pourrait l'être également dans d'autres pays en développement, il serait prématuré de l'inclure dans les programmes nationaux de vaccination infantile des pays en développement avant de disposer des résultats d'études menées en Afrique et en Asie pour confirmer son efficacité dans un large éventail de situations.

## Considérations générales

### Impact sur la santé publique

Les rotaviroses sévissent dans le monde entier et sont la cause la plus fréquente de diarrhées graves chez le jeune enfant. A l'âge de 3-5 ans, pratiquement tous les enfants sont infectés. Plus de 125 millions de cas de diarrhée sont imputables chaque année aux rotavirus. On estime qu'ils sont responsables de 25% de la mortalité totale due aux maladies diarrhéiques et de 6% des décès d'enfants âgés de < 5 ans. La maladie se déclare après une période d'incubation de 1-2 jours et se caractérise par l'apparition aiguë de vomissements, de fièvre et de diarrhée aqueuse profuse. Si l'infection est généralement bénigne, les formes graves peuvent rapidement entraîner une déshydratation mortelle en l'absence de traitement. Le poids de la maladie est le plus lourd dans les pays en développement, où 20%-40% des hospitalisations annuelles pour diarrhée de l'enfant et quelque 600 000 décès chaque année lui sont associés. Dans les pays en développement, la plupart des cas de diarrhées graves à rotavirus surviennent chez des nourrissons tandis que, dans les pays industrialisés, la majorité des cas graves surviennent après l'âge de 1 an. En Angleterre et au Pays de Galles, en Australie, aux Etats-Unis d'Amérique et au Japon, les rotaviroses s'avèrent responsables de 34%-52% des hospitalisations pour gastro-entérite chez l'enfant, mais les décès dus à la diarrhée à rotavirus sont extrêmement rares dans ces pays.

Dans les pays en développement tropicaux, les rotaviroses sévissent tout au long de l'année. Plusieurs sérotypes viraux peuvent se manifester simultanément dans la même zone géographique et il est fréquent que le même patient soit infecté par plus d'une souche virale. Dans les pays industrialisés des climats tempérés, les rotaviroses atteignent un pic pendant la saison d'hiver et les infections mixtes sont rares. Les rotavirus se transmettent par voie

mitted by the faecal-oral route and a small inoculum may cause infection. Animal reservoirs for human rotavirus infection are not known to exist, and asymptomatic human carriers do not seem to be a major source of sporadic cases. Rotavirus may cause hospital infections in children, and are associated with diarrhoea in travellers, the elderly and carers of small children.

### The pathogen

Rotaviruses belong to the Reoviridae family and are 70 nm, non-enveloped viruses with 11 segments of double-stranded RNA. Groups are specified by inner capsid antigen and only group A is an important cause of disease in children. The 2 structural proteins of the outer capsid, the VP7 glycoprotein (or G protein) and the VP4 protease-cleaved protein (or P protein) define the serotypes of the virus against which neutralizing antibodies are derived. Worldwide, G1-G4 are the serotypes most commonly linked to rotavirus diarrhoea, although additional serotypes appear to play a role in some settings. Cross-reactivity between human and several animal rotavirus antigens has been recorded and occasionally, rotavirus strains isolated from humans are shown to be reassortants between human and animal strains. However, it is unlikely that this phenomenon has had a significant impact on the natural history of rotavirus infection or disease, and humans appear to be the only reservoir of human strains. Rotavirus is not inhibited by existing antiviral drugs. Simple and inexpensive immunoassays are available for detection of rotavirus in the stool.

### Protective immune response

The immune correlates of protection to rotavirus infection are not well defined. Neutralizing antibodies to the 2 outer capsid antigens VP7 and VP4, and IgG or IgA antibodies to the inner capsid antigen, VP6, have each been correlated with protective immunity by some investigators. A rotavirus-specific IgA response to VP6 is believed to be essential for protective immunity in the intestinal mucosa. It is likely that cell-mediated immunity is related to clearing infection. Immunogenicity of rotavirus vaccines is usually measured by serum IgA seroconversion or by level of neutralizing antibodies to the vaccine strain.

A child's first rotavirus infection results in a serotype-specific immune response, which is broadened upon subsequent exposures. Immunity acquired during these first infections protects against severe disease on subsequent exposures to rotavirus of different serotypes. Breastfeeding may provide some protection against the disease in the very young infant. Symptomatic rotavirus infection occurs primarily in the first 2-3 years of life, during which time most children worldwide develop immunity to rotavirus diarrhoea.

### The justification for vaccine control

Rotavirus diarrhoea represents an important global public health problem, and the development of a vaccine has been given high priority by WHO. As the incidence of rotavirus diarrhoea does not differ dramatically between developing and developed countries, it is unlikely that environmental improvements will have a great impact on the disease incidence, although mortality due to rotavirus decreases

féco-orale et il suffit d'un inoculum faible pour provoquer une infection. On ne connaît pas de réservoirs animaux pour les rotavirus humains et les porteurs humains asymptomatiques ne semblent pas être une source importante de cas sporadiques. Les rotavirus peuvent provoquer des infections nosocomiales chez l'enfant et sont associés à la diarrhée chez les voyageurs, les personnes âgées et les personnes qui s'occupent d'enfants en bas âge.

### Le germe pathogène

Les rotavirus appartiennent à la famille des réoviridés; ce sont des virus de 70 nm de diamètre, non enveloppés, comportant un ARN bicaténaire à 11 segments. La classification des groupes repose sur l'antigène de capsid interne et seul le groupe A joue un rôle étiologique important dans les maladies de l'enfant. Les 2 protéines de structure de la capsid externe, la glycoprotéine VP7 (ou protéine G) et la protéine VP4 clivée par une protéase (ou protéine P), définissent les sérotypes viraux contre lesquels sont élaborés les anticorps neutralisants. A l'échelle mondiale, les sérotypes G1-G4 sont les plus fréquemment associés à la diarrhée à rotavirus; d'autres sérotypes semblent toutefois jouer un rôle dans certains contextes. On a pu observer une réactivité croisée entre les antigènes de rotavirus humains et les antigènes de plusieurs rotavirus animaux et on a montré que des souches de rotavirus isolées chez l'homme étaient parfois réassorties à partir de souches humaines et animales. Il semble toutefois peu probable que ce phénomène ait eu un impact significatif sur l'histoire naturelle des infections ou des maladies à rotavirus, et l'homme semble être l'unique réservoir des souches humaines. Les rotavirus ne sont pas inhibés par les antiviraux existants. Il existe des méthodes immunologiques simples et peu coûteuses qui permettent de détecter les rotavirus dans les selles.

### Réponse immunitaire protectrice

Les indicateurs immunitaires de protection contre les rotaviroses ne sont pas bien définis. Les anticorps neutralisants vis-à-vis des 2 antigènes de capsid externe VP7 et VP4, ainsi que les IgG ou les IgA dirigées contre VP6, l'antigène de capsid interne, ont été corrélés à l'immunité protectrice par certains investigateurs. Une réponse en IgA spécifique de rotavirus et dirigée contre VP6 serait indispensable pour assurer l'immunité protectrice au niveau de la muqueuse intestinale. L'immunité à médiation cellulaire est probablement liée à l'élimination de l'infection. L'immunogénicité des vaccins antirotavirus est en général appréciée par la séroconversion en IgA sériques ou par le titre d'anticorps neutralisants dirigés contre la souche vaccinale.

La première infection à rotavirus chez un enfant suscite une réponse immunitaire spécifique du sérotype, laquelle s'amplifie à l'occasion de contacts répétés. L'immunité acquise au cours de ces premières infections protège contre une maladie grave lors des expositions ultérieures à des rotavirus de sérotypes différents. L'allaitement au sein pourrait apporter une certaine protection contre la maladie chez le très jeune nourrisson. L'infection à rotavirus symptomatique survient essentiellement dans les 2-3 premières années de la vie, au cours desquelles la plupart des enfants partout dans le monde acquièrent une immunité vis-à-vis de la diarrhée à rotavirus.

### Raison d'être de la vaccination

La diarrhée à rotavirus constitue un problème de santé publique important dans le monde et la mise au point d'un vaccin est considérée comme hautement prioritaire par l'OMS. L'incidence des diarrhées à rotavirus n'étant pas sensiblement différente dans les pays développés ou les pays en développement, il est peu probable que les améliorations apportées à l'environnement aient un impact déterminant sur l'incidence de la maladie, même si la

with improvement in standard of living. Oral rehydration is the treatment of choice and can be life-saving, but does not reduce dissemination of the virus. Specific antirotavirus chemotherapy is currently not available. Natural immunity has been demonstrated by the immunity conferred by 1 or several natural infections, and a decade of experience with different candidate vaccines clearly supports the concept of immune prophylaxis through vaccination. In industrialized countries, experimental oral rotavirus vaccines have shown a protective efficacy of 80% or more against severe disease. Except for mild to moderate fever in about 20% of the vaccinees on day 4, there have been minimal adverse reactions following vaccination, and cost-effectiveness studies indicate that, depending upon the price, a rotavirus vaccine could be cost-effective.

### Rotavirus vaccine candidates

The first rotavirus vaccines were based on rotavirus strains of either bovine or simian origin attenuated by passaging in laboratory cell cultures. As clinical trials with these single strain (monovalent) vaccine candidates showed varying results, polyvalent vaccines were developed. In these vaccines selected genes from common serotypes of human rotaviruses have been reassorted into suitable animal strains. Currently, several such reassortant rotavirus vaccines are being developed, of which 1 is a tetravalent rhesus-human rotavirus combination, others are tetravalent/pentavalent combinations of human-bovine strains. One recent vaccine candidate is based entirely on a human strain of rotavirus.

The only rotavirus vaccine currently licensed is a reassortant vaccine based on a rhesus rotavirus (RRV) strain that has a VP7 protein which is closely related to the human rotavirus serotype G3 protein. To induce protective immunity against the remaining most common serotypes, single gene substitution reassortant vaccines incorporating human rotavirus G1, G2 or G4 specificity were developed, tested individually for safety and immunogenicity, and subsequently combined into the tetravalent G1-G4 vaccine cocktail (RRV-TV). An oral dose of this vaccine (viral concentration  $4 \times 100\,000$  pfu/dose) is administered 3 times at intervals of about 4 weeks to infants aged between 6 and 26 weeks.

The safety, immunogenicity and efficacy of this vaccine have been studied in a large number of infants in Finland, the United States and Venezuela. Field trials in the same countries showed an efficacy of 49%-68% against any rotavirus diarrhoea, and 64%-100% efficacy against severe disease. Also, the duration of the diarrhoea was significantly reduced by this vaccine. Although serotype G1 was the predominant cause of rotavirus disease during all these trials, the RRV-TV was found to protect against the occasional non-serotype G1 disease as well. The result of the recently conducted catchment trial in Venezuela is particularly encouraging because it demonstrated the efficacy of the vaccine in a poor socioeconomic setting. A 10-fold lower dose of the vaccine showed little or no protective effect in trials performed in Brazil and Peru, suggesting that the efficacy may be dose-related, but the low rates of severe disease in these studies complicates interpretation of these results.

Although the vaccine strain is found in the stools of vaccinated children, there is no evidence of vaccine-induced disease or of seroconversion amongst their contacts. Breastfeeding does not interfere significantly with the efficacy of the RRV-TV vaccine, and RRV-TV

mortality due to rotavirus diminishes with the augmentation of the level of life. Oral rehydration is the treatment of choice and can save lives but does not reduce the propagation of the virus. It does not exist at the current time of specific chemotherapy against rotavirus. Natural immunity has been demonstrated by the immunity conferred by one or several natural infections and the experience acquired since a decade with different experimental vaccines clearly supports the concept of immunoprophylaxis by vaccination. In industrialized countries, the experimental oral rotavirus vaccines have shown a protective efficacy of 80% or more against severe disease. Except for a mild to moderate fever in about 20% of the vaccinees on the fourth day, there have been minimal adverse reactions following vaccination, and studies of cost/efficacy indicate that, depending on the price, a rotavirus vaccine could be cost-effective.

### Vaccins antirotavirus expérimentaux

Les premiers vaccins antirotavirus utilisaient des souches de rotavirus d'origine bovine ou simienne, atténuées par passage en culture cellulaire au laboratoire. Les essais cliniques avec ces vaccins expérimentaux à souche unique (monovalents) ont eu des résultats variables, et on a donc mis au point des vaccins polyvalents. Dans ces vaccins, des gènes sélectionnés à partir de sérotypes de rotavirus humains courants ont été réassortis dans des souches virales animales appropriées. Plusieurs de ces vaccins antirotavirus réassortis sont en cours de mise au point: l'un est une association tétravalente de rotavirus humains et simiens (rhésus), les autres étant des associations tétravalentes/pentavalentes de souches humaines et bovines. Un vaccin expérimental récent est basé entièrement sur une souche humaine de rotavirus.

Le seul vaccin antirotavirus actuellement autorisé sur le marché est un vaccin réassorti utilisant une souche de rotavirus simien (rhésus) (RRV) qui possède la protéine VP7, étroitement apparentée à la protéine du sérotype G3 du rotavirus humain. Pour susciter une immunité protectrice contre les autres sérotypes les plus courants, on a mis au point des vaccins réassortis obtenus par substitution d'un gène unique et incorporant les spécificités G1, G2 ou G4 du rotavirus humain; leur innocuité et leur immunogénicité ont été testées individuellement, puis ils ont été associés pour constituer le cocktail vaccinal G1-G4 tétravalent (RRV-TV). Une dose orale de ce vaccin (concentration virale:  $4 \times 100\,000$  ufp/dose) est administrée à 3 reprises séparées d'environ 4 semaines aux nourrissons de 6-26 semaines.

L'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de ce vaccin ont été étudiées chez de nombreux nourrissons aux États-Unis d'Amérique, en Finlande et au Venezuela. Des essais sur le terrain dans ces mêmes pays ont mis en évidence une efficacité de 49%-68% contre toutes les diarrhées à rotavirus, et de 64%-100% contre une pathologie sévère. De plus, ce vaccin a permis d'obtenir une diminution significative de la durée de la diarrhée. Si le virus de sérotype G1 était la cause majeure de diarrhée à rotavirus pendant tous ces essais, le RRV-TV s'est également montré protecteur contre les affections à sérotype autre que G1. Le résultat de l'essai conduit récemment au Venezuela est particulièrement encourageant dans la mesure où il a montré l'efficacité du vaccin dans un milieu socio-économiquement défavorisé. Une dose 10 fois plus faible de vaccin administré dans des essais réalisés au Brésil et au Pérou n'a eu qu'un effet protecteur faible, voire nul, donnant à penser que l'efficacité est peut-être liée à la dose; la fréquence peu importante des affections graves dans ces études complique toutefois l'interprétation des résultats.

Si la souche vaccinale est retrouvée dans les selles des enfants vaccinés, rien n'indique la survenue de diarrhées postvaccinales ni l'observation d'une séroconversion parmi leurs contacts. L'allaitement au sein ne modifie pas considérablement l'efficacité du RRV-TV, et le RRV-TV ne diminue pas l'immunité suscitée par les

vaccination does not impair the immunity induced by concurrent childhood vaccines such as diphtheria-tetanus-pertussis, oral polio, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* type b vaccines.

### Adverse effects

During days 3-4 following the first dose of the RRV-TV vaccine, fever of 38-39 °C, accompanied by irritability and decreased appetite, may occur in up to 20% of the vaccinees. Neither vomiting nor diarrhoea has been recorded in this group.

### Contraindications

As with most other live vaccines, rotavirus vaccines should not be given to children with known or suspected immunodeficiency such as congenital immune disorders, HIV-infection and malignancies, or undergoing immunosuppressive therapy.

## General WHO position on new vaccines

Vaccines for large-scale public health use should:

- meet the quality requirements as defined in the GPV policy statement on vaccine quality;<sup>2</sup>
- be safe and have a significant impact against the actual disease in all target populations;
- if intended for infants or young children, be easily adapted to schedules and timing of the national childhood immunization programmes;
- not interfere significantly with the immune response to other vaccines given simultaneously;
- be formulated to meet common technical limitations, e.g. in terms of refrigeration and storage capacity;
- be appropriately priced for different markets.

## WHO position on rotavirus vaccines

The WHO steering committee on diarrhoeal disease vaccines maintains rotavirus vaccine development as its first priority. Although WHO encourages worldwide introduction of rotavirus vaccines, emphasis is on countries with the highest disease burden. However, because of differences in epidemiology, health priorities and economic capacity, rotavirus vaccines will be introduced at different rates into national immunization programmes.

The background information presented above shows that rotavirus disease is a considerable medical and socio-economic problem worldwide. Only 1 rotavirus vaccine candidate, namely the RRV-TV vaccine, is currently licensed. Ample evidence shows that this vaccine provides efficient protection against severe rotavirus disease in children aged < 2 years in industrialized countries. Similar encouraging results have been obtained in a single trial in Venezuela. The RRV-TV vaccine is safe, and easily adapted to national childhood immunization programmes. Oral administration is important from the logistic point of view. So far, no lasting substantial interference with simultaneously administered vaccines has been reported. The

<sup>2</sup> Unpublished document WHO/VSQ/GEN/96.02, available from VAB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

vaccins administrés concurremment chez l'enfant tels que les vaccins antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux, antipolio-myélitique oral, anti-hépatite B et anti-*Haemophilus influenzae* type b.

### Effets indésirables

Pendant les 3-4 jours qui suivent l'administration de la première dose de RRV-TV, une fièvre de 38-39 °C, accompagnée d'irritabilité et de perte d'appétit peut survenir chez jusqu'à 20% des vaccinés. Ni vomissement, ni diarrhée n'ont été notés dans ce groupe.

### Contre-indications

Comme avec la plupart des autres vaccins vivants, les vaccins antirotavirus ne doivent pas être administrés à l'enfant atteint d'une immunodéficience connue ou présumée, anomalies congénitales du système immunitaire, infection à VIH ou tumeurs par exemple, ni à l'enfant sous immunodépresseurs.

## Position générale de l'OMS concernant les nouveaux vaccins

Les vaccins destinés à être employés à grande échelle en santé publique doivent:

- satisfaire aux normes de qualité définies dans le document d'information sur la qualité des vaccins du GPV;<sup>2</sup>
- être sans danger et agir efficacement contre la maladie en question dans toutes les populations cibles;
- s'ils sont destinés aux nourrissons ou aux jeunes enfants, être facilement adaptables aux calendriers et à la chronologie des programmes nationaux de vaccination infantile;
- ne pas interférer avec la réponse immunitaire à d'autres vaccins administrés simultanément;
- être formulés de façon à tenir compte des problèmes techniques habituellement rencontrés, par exemple concernant la réfrigération et le mode de conservation;
- être vendus à des prix adaptés aux différents marchés.

## Position de l'OMS sur les vaccins antirotavirus

Le comité d'orientation de l'OMS pour les vaccins contre les maladies diarrhéiques continue de considérer que la mise au point d'un vaccin antirotavirus est absolument prioritaire. Si l'OMS encourage l'introduction de vaccins antirotavirus partout dans le monde, l'accent est mis sur les pays où la morbidité est la plus élevée. Toutefois, en raison de différences sur le plan de l'épidémiologie, des priorités sanitaires et des moyens économiques, les vaccins antirotavirus seront introduits à un rythme différent dans les programmes nationaux de vaccination.

Les informations générales présentées ci-dessus montrent que les rotaviroses constituent un problème médical et socio-économique considérable à l'échelle mondiale. Seul 1 vaccin antirotavirus expérimental, à savoir le vaccin RRV-TV, est actuellement autorisé sur le marché. De nombreuses données montrent que ce vaccin confère une protection efficace contre les formes graves de rotaviroses chez l'enfant âgé de < 2 ans dans les pays industrialisés. Des résultats pareillement encourageants ont été obtenus lors d'un essai unique au Venezuela. Le vaccin RRV-TV est sans danger et peut être facilement adapté aux programmes nationaux de vaccination infantile. L'administration orale est importante du point de vue logistique. Jusqu'ici, aucune interférence substantielle durable en cas d'administration simultanée d'autres vaccins n'a été signa-

<sup>2</sup> Document non publié WHO/VSQ/GEN/96.02, disponible au Centre de documentation VAB, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

introduction into industrialized countries of safe and efficacious rotavirus vaccines should be welcomed as an important first step towards global control.

Before rotavirus vaccines may be recommended for large-scale immunization in developing countries, it is essential that protective efficacy be documented in developing country settings. Hence, efficacy studies are strongly encouraged, particularly in Africa and Asia.

If affordable prices for the vaccines can be achieved, rotavirus immunization is likely to be given high priority in all areas where rotavirus infection is recognized as a public health problem.

## Influenza

**Austria** (14 January 1999).<sup>1</sup> Sporadic cases of influenza A and B diagnosed by serology continued to be reported until the first few days of January.

**Belgium** (17 January 1999).<sup>2</sup> Influenza activity is increasing in all age groups but essentially in children with reports of local outbreaks across the country during the first week of January. Influenza A virus isolations have started to increase but influenza B still predominates.

**Bulgaria** (15 January 1999).<sup>3</sup> Throughout September and October 1998, morbidity from acute respiratory diseases was low, and there were no isolates of influenza viruses. However, sporadic cases of influenza A(H3N2) were detected serologically during October and early November. There has been no isolation of influenza viruses so far up to end-December.

**Canada** (21 January 1999).<sup>3</sup> Influenza virus isolations/detections increased significantly from the first week of January. Since the beginning of the season, the following have been isolated: 163 influenza A viruses not subtyped, 10 influenza A(H3N2) and 3 influenza B viruses.

**France** (20 January 1999).<sup>1</sup> The number of influenza A(H3N2) isolations has increased significantly since the first week of January, with reports of local outbreaks. Influenza B cases have remained sporadic but are reported to be increasing.

**Japan** (22 January 1999).<sup>3</sup> An increase in the number of isolates was reported during the last 2 weeks of December 1998 and the first 2 weeks of January. Influenza A(H3N2) has predominated over influenza B. Children and young adults were more affected than the elderly, as in the previous season.

**Netherlands** (17 January 1999).<sup>3</sup> An increase in influenza-like illness was observed from December 1998 to the second week of January when local outbreaks occurred. Influenza B virus was predominantly isolated with a few influenza A(H3N2).

lée. L'introduction d'un vaccin antirotavirus sans danger et efficace dans les pays industrialisés doit être saluée comme un premier pas important vers la maîtrise de la maladie dans le monde.

Avant de recommander l'adoption du vaccin antirotavirus dans le cadre des programmes de vaccination à grande échelle dans les pays en développement, il est indispensable d'en attester l'efficacité protectrice dans le cadre de ces pays. C'est pourquoi des études d'efficacité sont vivement encouragées, en particulier en Afrique et en Asie.

Si l'on peut obtenir des prix abordables pour les vaccins, la vaccination antirotavirus sera sans doute jugée hautement prioritaire dans toutes les régions où les rotaviroses sont considérées comme un problème de santé publique.

## Grippe

**Autriche** (14 janvier 1999).<sup>1</sup> Des cas sporadiques de grippe A et B dépistés par sérologie ont continué d'être signalés jusqu'aux premiers jours de janvier.

**Belgique** (17 janvier 1999).<sup>2</sup> L'activité grippale augmente dans tous les groupes d'âge, mais essentiellement parmi les enfants, avec des flambées locales signalées dans tout le pays pendant la première semaine de janvier. L'on a commencé à isoler des virus de type A, mais ceux de type B prédominent encore.

**Bulgarie** (15 janvier 1999).<sup>3</sup> Pendant septembre et octobre 1998, la morbidité due aux maladies aiguës des voies respiratoires était faible, et aucun virus grippal n'a été isolé. Cependant, des cas sporadiques de grippe A(H3N2) ont été dépistés par sérologie en octobre et début novembre. Aucun virus grippal n'a encore été isolé jusque fin décembre.

**Canada** (21 janvier 1999).<sup>3</sup> Les isolements et dépistages de virus grippaux ont augmenté considérablement depuis la première semaine de janvier. Depuis le début de la saison, l'on a isolé 163 virus de type A non sous-typés, 10 de type A(H3N2) et 3 de type B.

**France** (20 janvier 1999).<sup>1</sup> Le nombre d'isolements de type A(H3N2) a augmenté considérablement depuis la première semaine de janvier, et des flambées locales ont été signalées. Les cas de grippe B sont restés sporadiques, mais on en signale une augmentation.

**Japon** (22 janvier 1999).<sup>3</sup> Une augmentation du nombre d'isolements a été signalée pendant les 2 dernières semaines de décembre 1998 et les 2 premières semaines de janvier. La grippe de type A(H3N2) a prédominé sur celle de type B. Les enfants et les jeunes adultes ont été plus touchés que les personnes âgées, comme pendant la saison précédente.

**Pays-Bas** (17 janvier 1999).<sup>3</sup> Une augmentation des syndromes grippaux a été observée de décembre 1998 à la deuxième semaine de janvier, avec des flambées locales. L'on a principalement isolé des virus de type B avec quelques-uns de type A(H3N2).

<sup>1</sup> See No. 49, 1998, p. 386.

<sup>2</sup> See No. 43, 1998, p. 334.

<sup>3</sup> See No. 51/52, 1998, p. 402.

<sup>1</sup> Voir N° 49, 1998, p. 386.

<sup>2</sup> Voir N° 43, 1998, p. 334.

<sup>3</sup> Voir N° 51/52, 1998, p. 402.

**Spain** (20 January 1999).<sup>1</sup> Influenza A(H3N2) and A(H1N1) were isolated in Madrid and some other communities. In Andalusia, influenza B started to be isolated in mid-November 1998, and is reported to have caused local outbreaks during the first week of December. The number of isolates further increased in the following week, and influenza activity intensified moderately. In Valladolid, influenza consultation was reported to have risen from a non-epidemic level of 50-80 cases per 100 000 population to 380 cases during the first week of January. Influenza activity remained high in Castilla y León, reaching 500 cases per 100 000 inhabitants. Influenza viruses have been isolated in 6-8 provinces of the largest community in the north of the country. Most isolations are influenza B.

**United Kingdom** (25 January 1999).<sup>1</sup> Influenza activity has been continuous since mid-November 1998, with local outbreaks and activity peaking during late December to mid-January. Consultation rates for influenza-like illness dropped back to normal seasonal activity levels during the first 2 weeks of January, although they have remained well above the baseline. Currently, slightly larger proportions of isolates are from hospitals rather than the community, and most isolates are from the south. The majority of samples were taken during late December to mid-January, coinciding with the peak in influenza activity. Influenza A (H3N2) is still dominant with continuing sporadic influenza B activity.

**United States of America** (22 January 1999).<sup>1</sup> Influenza activity continued to increase during the second week of January. Fourteen of the 50 States and the District of Columbia reported either regional or widespread activity. Overall, in 3 of the 9 regions, influenza-like illness exceeded baseline levels of 0%-3%. Reports from collaborating laboratories indicate that influenza type A predominated in the country overall and in each of the 9 regions.

**Espagne** (20 janvier 1999).<sup>1</sup> L'on a isolé la grippe de types A(H3N2) et A(H1N1) à Madrid et dans certaines autres communautés. En Andalousie, l'on a commencé à isoler la grippe de type B depuis mi-novembre 1998, et l'on signale que cette dernière a causé des flambées locales pendant la première semaine de décembre. Le nombre d'isolements a encore augmenté la semaine suivante, et l'activité grippale s'est intensifiée de façon modérée. A Valladolid, l'on a signalé un nombre accru de consultations pour la grippe, allant d'un niveau non épidémique de 50-80 cas pour 100 000 habitants à 380 cas au cours de la première semaine de janvier. L'activité grippale est restée élevée à Castilla y León, atteignant 500 cas pour 100 000 habitants. Des virus grippaux ont été isolés dans 6-8 provinces de la plus grande communauté au nord du pays. La plupart des isolements sont de type B.

**Royaume-Uni** (25 janvier 1999).<sup>1</sup> L'activité grippale a été continue depuis mi-novembre 1998, avec des flambées locales et un pic d'activité entre fin décembre et mi-janvier. Les taux de consultation pour les syndromes grippaux sont retombés au niveau saisonnier normal pendant les 2 premières semaines de janvier, bien qu'ils soient restés bien au-dessus du niveau de base. En ce moment, des proportions un peu plus élevées d'isolements proviennent des hôpitaux plutôt que de la communauté, et la plupart des isolements proviennent du sud. La majeure partie des échantillons ont été prélevés entre fin décembre et mi-janvier, coïncidant avec le pic de l'activité grippale. La grippe de type A(H3N2) domine encore, avec une activité sporadique de la grippe B.

**Etats-Unis d'Amérique** (22 janvier 1999).<sup>1</sup> L'activité grippale a continué d'augmenter pendant la deuxième semaine de janvier. Quatorze des 50 Etats et le district de Columbia ont signalé une activité régionale ou étendue. En général, dans 3 des 9 régions, les syndromes grippaux ont dépassé les niveaux de base de 0%-3%. Les rapports des laboratoires collaborateurs indiquent que la grippe de type A a prédominé dans le pays en général et dans chacune des 9 régions.

## Ports designated in application of the International Health Regulations

Amendments to 1998 edition

## Ports notifiés en application du Règlement sanitaire international

Amendements à la publication de 1998

### New Zealand – Nouvelle-Zélande

#### Delete – Supprimer:

Bay of Islands .....		x
Marsden Point .....		x
Napier .....		x
Opuā .....		x
Timaru .....		x
Whangarei .....		x

#### Insert – Insérer:

Napier .....	x	x
Opuā (Bay of Islands) .....		x
Timaru .....	x	x
Whangarei .....	x	x

Articles appearing in the *Weekly epidemiological record* may be reproduced without prior authorization, provided due credit is given to the source.

Les articles paraissant dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* peuvent être reproduits sans autorisation préalable, sous réserve d'indication de la source.

## Electronic publication of the *Weekly epidemiological record*

As of January 1996, the *Weekly epidemiological record* (WER) has been available free of charge in electronic format on the Internet. To access the electronic edition users must have Internet access and software which provides access to the World Wide Web (WWW).

Issues of the WER are available in Adobe™ Acrobat™ portable document format (.pdf). To view the WER, the program Acrobat™ Reader<sup>1</sup> is required. Different versions of this program are available free of charge for most operating systems.

Each .pdf file represents a single issue of the WER and is named according to the volume and issue number. For example, the file *wer7120.pdf* contains the WER volume 71, number 20.

### Where to obtain the WER through Internet

- (1) WHO WWW SERVER: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) E-MAIL LIST: An automatic service is available for receiving notification of the contents of the WER and short epidemiological bulletins. To subscribe, send an e-mail message to [majordomo@who.ch](mailto:majordomo@who.ch). The subject field may be left blank and the body of the message should contain only the line **subscribe wer-reh**. Subscribers will be sent a copy of the table of contents of the WER automatically each week, together with other items of interest.

<sup>1</sup> Acrobat™ Reader is available on the Internet from Adobe™ Inc; WWW Server at <http://www.adobe.com/Adobe/AdobeWWW.html>.

## Publication électronique du *Relevé épidémiologique hebdomadaire*

Depuis janvier 1996, la version électronique du *Relevé épidémiologique hebdomadaire* (REH) est disponible gratuitement sur Internet. Pour accéder à cette version électronique du REH, il suffit de disposer d'un accès au réseau Internet et d'un logiciel permettant d'accéder au *World Wide Web* (WWW).

Chaque numéro du REH est disponible au format .pdf (*portable document format*) de Adobe™ Acrobat™. Pour accéder au REH, il faudra disposer du programme Acrobat™ Reader.<sup>1</sup> Ce programme, distribué gratuitement, est disponible pour la plupart des systèmes d'exploitation.

Chaque fichier .pdf correspond à un numéro complet du REH et est nommé en conséquence. Ainsi, le fichier contenant le numéro 20, volume 71, du REH sera nommé *wer7120.pdf*.

### Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Par courrier électronique: Un service automatique de distribution du sommaire du REH et de brefs bulletins épidémiologiques est disponible par courrier électronique. Pour s'abonner à ce service, il suffit d'envoyer un message à l'adresse suivante: [majordomo@who.ch](mailto:majordomo@who.ch). Le champ «Objet» peut être laissé vide et, dans le corps du message, il suffit de taper **subscribe wer-reh**. Les abonnés recevront chaque semaine une copie du sommaire du REH, ainsi que d'autres informations susceptibles de les intéresser.

<sup>1</sup> Acrobat™ Reader est distribué sur Internet par Adobe™ Inc., à l'adresse Web suivante: <http://www.adobe.com/Adobe/AdobeWWW.html>.

## DISEASES SUBJECT TO THE REGULATIONS

## MALADIES SOUMISES AU RÈGLEMENT

### Notifications received from 29 January to 4 February 1999

C – cases, D – deaths, ... – data not yet received,  
i – imported, r – revised, s – suspect

#### Cholera • Choléra

##### Africa • Afrique

	C	D
<b>Mozambique</b>	12-31.XII	
.....	8 051	368
		1-15.I
.....	6 196	183

### Notifications reçues du 29 janvier au 4 février 1999

C – cas, D – décès, ... – données non encore disponibles,  
i – importé, r – révisé, s – suspect

#### Cholera • Choléra

Africa • Afrique  
**Mozambique**  
Cabo Delgado Province  
Nampula Province  
Zambezia Province

### Newly infected areas as at 4 February 1999

For criteria used in compiling this list, see No. 23, 1998, p. 176.

### Zones nouvellement infectées au 4 février 1999

Les critères appliqués pour la compilation de cette liste sont publiés dans le N° 23, 1998, p. 176.

Price of the *Weekly epidemiological record*  
Annual subscription Sw. fr. 230.–

Prix du *Relevé épidémiologique hebdomadaire*  
Abonnement annuel Fr. s. 230.–